

Requested document:

[JP5025145 click here to view the pdf document](#)

DRUG FOR PREVENTING AND/OR TREATING ALLERGIC DISEASE.

Patent Number: ☐ [EP0548370](#), [A4](#)
Publication date: 1993-06-30
Inventor(s): ISHIKAWA HIROSHI MOCHIDA PHARM (JP); MOCHIZUKI HIDENORI MOCHIDA PHA (JP)
Applicant(s): MOCHIDA PHARM CO LTD (JP)
Requested Patent: ☐ [JP5025145](#)
Application Number: EP19920914709 19920714
Priority Number(s): JP19910174007 19910715
IPC Classification: A61K31/55; C07D243/00
EC Classification: [A61K31/55](#), [C07D243/02](#)
Equivalents: HU64228, ☐ [WO9301815](#)
Cited Documents: [EP0176928](#)

Abstract

A drug selectively inhibiting the production of an IgE antibody and useful for preventing and/or treating various allergic diseases, which contains as the active ingredient a lowly toxic 1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine derivative, represented by general formula (I), which is efficacious in treating allergic diseases, wherein R<1>, R<2>, R<5> and R<6> are each independently selected among hydrogen, hydroxyl, methoxy and ethoxy; and R<3> and R<4> are each independently selected among hydrogen, methyl and ethyl.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-25145

(43) 公開日 平成5年(1993)2月2日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 243/02		7180-4C		
A 6 1 K 31/55	A B F	7252-4C		
	A C D	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平3-174007	(71) 出願人	000151147 持田製薬株式会社 東京都新宿区四谷1丁目7番地
(22) 出願日	平成3年(1991)7月15日	(72) 発明者	望 月 英 典 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内
		(72) 発明者	石 川 浩 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 渡辺 望 稔 (外1名)

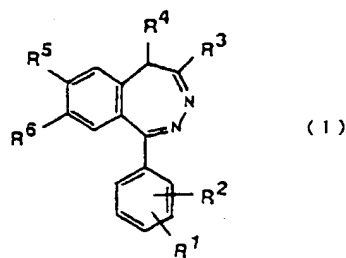
(54) 【発明の名称】 アレルギー性疾患治療剤

(57) 【要約】

【目的】 選択的に I g E 抗体の産生を抑制し、かつ、毒性の低い薬物をその有効成分として含有する、種々のアレルギー性疾患の予防および治療に有用なアレルギー性疾患治療剤の開発。

【構成】 下記式 (1) で表される 1-フェニル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン誘導体 (式 (1) 中、R¹、R²、R³ および R⁴ は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、メトキシ基およびエトキシ基から選択され、R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立に、水素原子、メチル基およびエチル基から選択される。) を有効成分として含有することを特徴とするアレルギー性疾患治療剤。

【化1】

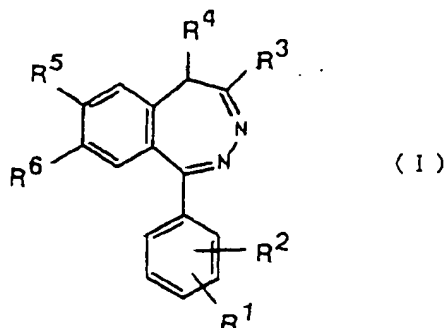


I

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(1)で表される1-フェニル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン誘導体を有効成分として含有することを特徴とするアレルギー性疾患治療剤。

【化1】



(式(1)中、R¹、R²、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、メトキシ基およびエトキシ基から選択され、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子、メチル基およびエチル基から選択される。)

【請求項2】 前記1-フェニル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン誘導体が1-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-7,8-ジメトキシ-4-メチル-5H-2,3-ベンゾジアゼピンである請求項1に記載のアレルギー性疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、免疫グロブリンE抗体(以下、IgE抗体という)に起因するある種の気管支喘息、結膜炎、鼻炎、皮膚炎、過敏症等のアレルギー性疾患の治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】種々のアレルギー性疾患、例えば、ある種の気管支喘息、結膜炎、鼻炎、皮膚炎、過敏症等においてみられるアレルギー反応は、ある種の抗原とIgE抗体が肥満細胞あるいは好塩基球の細胞表面で結合し、これらの細胞から種々のケミカルメディエーター、例えば、プロスタグランジン、ロイコトリエン、トロンボキサン、血小板活性化因子等が放出される結果として起こる反応である。アレルギー反応の結果としてみられる種々の症状に対する治療法としては、対症療法が最も一般的であるが、一連のアレルギー反応の中でのケミカルメディエーターの遊離段階を抑制する化合物、例えば、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、ケチフェン、アゼラスチンなどを用いた原因療法的な治療も広く行われている。しかしながら、ケミカルメディエーターの遊離以前の反応段階を遮断する化合物は、殆ど知られておらず、そのような化合物の開発とその医薬品化が強く望まれている。そして、一連のアレルギー反応の各段階の中でも、特に、IgE抗体の産生段階を抑制する化

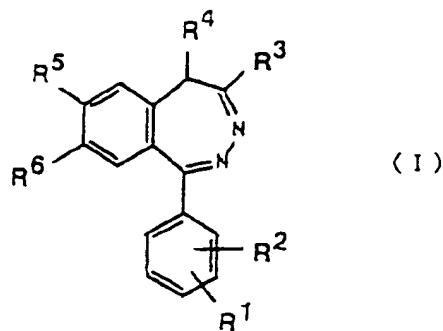
2

合物は、原因療法的な治療剤の一つとして有用であると考えられる。

【0003】ところで、下記式(1)で表される化合物は、ストレス等の刺激に基づく自律神経の機能障害並びに臓器の機能的・器質的障害を、主に中枢性、一部末梢性に改善する作用を示すことが認められており、その代表的な化合物である1-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-7,8-ジメトキシ-4-メチル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン(一般名トフィソバム)は、上記薬理作用に基づいて、自律神経失調症、頭部・頸部損傷、更年期障害、卵巣欠落症状における頭痛、頭重、倦怠感、心悸高進、発汗等の自律神経症状の治療剤として、既に医薬品化がなされている。

【0004】

【化2】



(式(1)中、R¹、R²、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、メトキシ基およびエトキシ基から選択され、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子、メチル基およびエチル基から選択される。)

【0005】さらに、以下の化合物が、トフィソバムの生体内代謝物として知られている(医薬品研究、12巻、第610頁、1981年)。1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-5-エチル-7,8-ジメトキシ-4-メチル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシ-4-メチル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン、1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-5-エチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシ-4-メチル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン、1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-エチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシ-4-メチル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン、および、1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-エチル-7,8-ジヒドロキシ-4-メチル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン。

【0006】また、前記式(1)で表される化合物の臨床上的有用性を示す報告のうち、対象にアレルギー性疾患患者をも含むものには、以下のようなものがある。

【0007】その第一は、トフィソバムを心因性の気管

3

支喘息と思われる患者26例に投与したところ、1例のみ有効であったというものである(医療、44巻、第385頁、1990年)。しかし、この患者は、気管支喘息の治療薬であるβ₂刺激剤およびテオフィリン製剤を併用しており、また、この報告の対象は、あくまでも神経症の患者であり、この治験は、トフィソバムの中枢作用に着目してなされたものであり、その抗アレルギー作用を示唆するものではない。

【0008】第二の報告は、気管支喘息患者16例に対してトフィソバムを投与したところ、自覚症状で50%、他覚所見で25%の有効率を得たというものである(薬理と治療、19巻、第2023頁、1991年)。しかし、この患者の大半には、心理テストの結果、明らかな自律神経系の異常が認められており、また、有効の指標として使われている項目も、自律神経系の異常に基づくものが多い。そして、この報告は、気管支喘息の原因として自律神経系の機能異常に着目し、結果として心身症型の患者で高い有効率を得たとしている。すなわち、この報告も、心身症としての喘息患者に対する有効性の報告であり、IgEの上昇が主に関与する喘息患者についての記載は全くなく、前記の報告と同様、トフィソバムの抗アレルギー作用を示唆するものではない。

【0009】第三の報告は、トフィソバムを心身症に起因すると思われる慢性蕁麻疹患者14例に投与したところ、8例に有効であったというものである(心身医療、2巻、第1394頁、1990年)。しかし、蕁麻疹は、その発症機序からアレルギー性と非アレルギー性へと大別され、前者は急性蕁麻疹として経過し、後者は原因不明のまま慢性蕁麻疹へと移行することが多い。従って、この報告で対象としている疾患は、非アレルギー性の蕁麻疹である。また、この報告の筆者は、これらの患者を自律神経失調症と診断し、トフィソバムを、自律神経失調症の治療的立場から用いており、さらに、各患者は、抗ヒスタミン剤、漢方製剤などを併用している。従って、この報告も、トフィソバムのアレルギー性疾患に対する有効性を何ら示唆するものではない。

【0010】さらに、別の報告として、慢性蕁麻疹患者2例にトフィソバムを投与したところ、1例に著効を示したという報告がある(臨床と研究、65巻、第1307頁、1988年)が、これも、上記第三の報告に対すると同様の理由から、やはり、トフィソバムのアレルギー性疾患に対する有効を示すものではないといえる。

【0011】このように、前記式(1)で表される化合物については、その自律神経症状の治療剤としての有用性を離れた報告はなく、ましてや、IgE抗体に起因するとされている種々のアレルギー性疾患に対して該化合物が有効であるとの報告は認められない。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】IgE抗体は、ある種の抗原の感作によってその産生が誘導され、その産生は

4

長期にわたって持続する例が多いことが、動物実験および臨床で認められている。従って、一連のアレルギー反応の各段階の中でも、特に、IgE抗体産生の段階を抑制するアレルギー性疾患治療剤は、非常に有用であると考えられる。なお、そのような治療剤は、免疫応答誘導期のIgE抗体産生のみならず、その後の持続的なIgE抗体産生をも抑制するものである必要がある。

【0013】さらに、生体内では、IgE抗体以外にも、種々のクラスの免疫グロブリンが生体防御の上での重要な役割をはたしている事実から、IgE抗体産生のみを選択的に抑制する化合物が、アレルギー性疾患治療剤として好ましい。

【0014】本発明は、IgE抗体以外のクラスの生体防御に重要な役割をはたしている免疫グロブリンの産生には殆ど影響を与えず、しかも持続的なIgE抗体の産生に対して選択的に作用する薬物をその有効成分として含有するアレルギー性疾患治療剤の提供を目的とする。

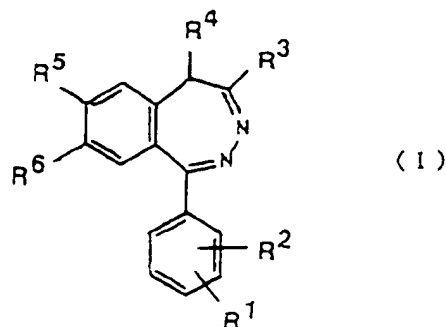
【0015】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、IgE抗体以外のクラスの生体防御に重要な役割をはたしている免疫グロブリンの産生には殆ど影響を与えず、しかも持続的なIgE抗体の産生に対して選択的に作用する薬物を探索した。その結果、前記式(1)で表される1-フェニル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン誘導体が、上記特性を有していることを見出し、本発明を完成したものである。

【0016】すなわち本発明は、下記式(1)で表される1-フェニル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン誘導体を有効成分として含有することを特徴とするアレルギー性疾患治療剤を提供するものである。

【0017】

【化3】



(式(1)中、R¹、R²、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、メトキシ基およびエトキシ基から選択され、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子、メチル基およびエチル基から選択される。)

【0018】前記1-フェニル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン誘導体は、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-7,8-ジメトキシ-10-メチル-

5H-2, 3-ベンゾジアゼピンであるのがよい。

【0019】以下に、本発明を詳細に説明する。本発明のアレルギー性疾患治療剤の有効成分は、前記式(1)で表される1-フェニル-5H-2, 3-ベンゾジアゼピン誘導体である。これらのベンゾジアゼピン誘導体は、いずれも、IgE抗体以外のクラスの生体防御に重要な役割をはたしている免疫グロブリンの産生には殆ど影響を与えず、しかも持続的なIgE抗体の産生に対して選択的な抑制作用を示すものであり、その結果、アレルギー性疾患を原因療法的に治療することができるものである。

【0020】本発明のアレルギー性疾患治療剤の有効成分として、前記式(1)で表される1-フェニル-5H-2, 3-ベンゾジアゼピン誘導体は、いずれも有用であるが、特に、1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-7, 8-ジメトキシ-4-メチル-5H-2, 3-ベンゾジアゼピンがよい。また、前記した、これらの生体内代謝物でもよい。

【0021】なお、前記式(1)で表される1-フェニル-5H-2, 3-ベンゾジアゼピン誘導体の合成方法は、特に限定されるものではないが、特開昭55-92377号公報に開示の方法が好ましい。

【0022】本発明のアレルギー性疾患治療剤は、通常は、前記式(1)で表される1-フェニル-5H-2, 3-ベンゾジアゼピン誘導体の他に、一般的に用いられる適当な担体または媒体の類、例えば滅菌水や植物油や、生理学的に許容し得る溶媒や溶解補助剤、例えばエタノール、グリセリン、プロピレングリコール等、さらには、賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、香味剤、乳化剤または懸濁化剤(例えばツイーン80、アラビアゴム等)等をも含有するものである。

【0023】なお、剤形としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、坐剤、シロップ剤、リモナーゼ剤、エリキシル剤、軟膏、点眼用液剤、水性もしくは非水性の注射剤、乳濁性もしくは懸濁性の注射剤あるいは用時溶解、乳濁または懸濁して用いる固形注射剤等が例示される。また、その投与は、経口、非経口(例えば静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸内投与、経皮吸収または経粘膜吸収など)を問わずになされ得るが、通常は経口的に患者に投与される。

【0024】本発明の治療剤の投与量は、対象となるアレルギー性疾患を治療するのに十分な量とされるが、治療剤の剤形、投与方法、1日当たりの投与回数、症状の程度、体重、年齢等によってその量は異なる。一般的には、有効成分量で1~5000mg/日であるが、50~1000mg/日が望ましい。

【0025】本発明の治療剤は、アレルギー性疾患の予

防、発症阻止、症状の悪化防止、症状の改善ならびに治療を含むこれらの処置に使用し得るものである。なお、本発明の治療剤がその対象とするアレルギー性疾患とは、気管支喘息、枯草熱、血管神経性浮腫、蕁麻疹、漿液性中耳炎、アトピー性皮膚炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性胃腸炎、食物アレルギー、薬物アレルギー等の、IgE抗体に起因するアレルギー性疾患をいう。

【0026】

【実施例】本発明のアレルギー性疾患治療剤の有効性を、該治療剤の有効成分である前記式(1)で表される1-フェニル-5H-2, 3-ベンゾジアゼピン誘導体の一つであるトフィソバムを例にとり、以下の実験例に基づき、具体的に説明する。

【0027】(実験例1) マウスでの各種免疫グロブリン産生に対する作用の検討トフィソバムの各種免疫グロブリン産生に対する作用は、以下の方法に従って検討した。すなわち、1群5匹のBALB/c系雌性マウス(体重21~25g)に、卵白アルブミン10μgを吸着した水酸化アルミニウム4mgを腹腔内に投与し、感作を行った。感作直後から、1日1回、計7回、トフィソバムを種々の濃度で含有する5%アラビアゴム水溶液またはトフィソバムを全く含まない5%アラビアゴム水溶液(対照)を、経口的に投与した。

【0028】感作14日後に採血し、固相酵素免疫測定法(ELISA法)により、各種免疫グロブリンの産生量を求めた。

【0029】IgE抗体の産生量は、以下の方法に従って測定した。すなわち、固相化した抗マウスIgE抗体に血漿検体を添加し、IgEを結合させた後、さらにビオチン標識抗マウスIgE抗体およびアビジン標識ホースラディッシュペルオキシダーゼを反応させ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ活性を指標として、IgE抗体産生量を求めた(免疫と疾患、15巻、第211~216頁、1988年)。その結果を表1に示す。

【0030】IgG₁抗体およびIgM抗体の産生量は、以下の方法に従って測定した。すなわち、固相化した抗マウスIgG₁抗体またはIgM抗体に血漿検体を添加し、IgG₁抗体またはIgM抗体を結合させた後、さらにホースラディッシュペルオキシダーゼ標識抗マウスIgG₁抗体またはホースラディッシュペルオキシダーゼ標識抗マウスIgM抗体を反応させ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ活性を指標として、IgG₁抗体またはIgM抗体産生量を求めた。その結果をそれぞれ表2および表3に示す。

【0031】

表1

被検薬

用量

IgE抗体産生量

	7	8
	(mg/kg/day) (% control)	
対照	-	100
トフィソバム	100	66
トフィソバム	300	56

【0032】

表2

被検薬	用量 (mg/kg/day)	IgG _i 抗体産生量 (% control)
対照	-	100
トフィソバム	100	113
トフィソバム	300	111

【0033】

表3

被検薬	用量 (mg/kg/day)	IgM抗体産生量 (% control)
対照	-	100
トフィソバム	100	97
トフィソバム	300	87

【0034】これらの結果から、トフィソバムは、卵白アルブミン感作を受けたBALB/c系マウスに対し、100または300mg/kg/day、7日間の経口投与で、IgE抗体の産生を34ないし44%程度抑制するが、一方、IgG_i抗体およびIgM抗体の産生には殆ど影響しないことが明らかである。

【0035】(実験例2) ラット実験喘息に対する作用の検討

トフィソバムのラット実験喘息に対する作用は、以下の方法に従って検討した。すなわち、1群5匹のWistar系雄性ラット(体重194~210g)に、不活性化百日咳菌 2×10^{10} 個および卵白アルブミン1mg*

を、それぞれ腹腔内および筋肉内に投与して感作を行った。感作直後から、1日1回、計14回、トフィソバムを種々の濃度で含有する5%アラビアゴム水溶液またはトフィソバムを全く含まない5%アラビアゴム水溶液(対照)を、経口的に投与した。

【0036】感作14日後に、卵白アルブミン0.5mg/kgの静脈内投与による気道抵抗の増加の程度を、オーバーフロー法により求めた(Arch. Exp. Pathol. Pharmac., 195巻, 第71~74頁, 1974年)。対照を100とした場合の気道収縮の抑制率を表4に示す。

【0037】

表4

被検薬	用量 (mg/kg/day)	抑制率 (%)
トフィソバム	100	27

【0038】この結果から、トフィソバムは、卵白アルブミン感作を受けたWistar系雄性ラットに対し、100mg/kg/day、14日間の経口投与で、気道反応を抑制することが示された。

【0039】以上の実験結果から明らかなように、本発明のアレルギー性疾患治療剤の有効成分である前記式(1)で示される1-フェニル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン誘導体は、マウスにおいて、IgE抗体の産

生を抑制したが、I g G、抗体およびI g M抗体の産生には影響を及ぼさなかった。また、ラットにおいて、抗喘息作用を示した。

【0040】なお、前記式(1)で示される1-フェニル-5H-2, 3-ベンゾジアゼピン誘導体の代表的な化合物であるトフィソバムの急性毒性、亜急性毒性ならびに慢性毒性の試験結果は、既に報告されており(医薬品研究、12巻、第547頁、1981年)、安全であることが確認されている。

【0041】よって、本発明の、前記式(1)で示される1-フェニル-5H-2, 3-ベンゾジアゼピン誘導体を有効成分として含有することを特徴とするアレルギー性疾患治療剤は、I g E抗体に起因するある種の気管支喘息、結膜炎、鼻炎、皮膚炎、過敏症等のアレルギー性疾患の治療および予防剤として用い得ることが明らかである。

【0042】

【発明の効果】本発明により、I g E抗体以外のクラスの生体防御に重要な役割をはたしている免疫グロブリンの産生には殆ど影響を与えず、しかも持続的なI g E抗体の産生に対して選択的に作用する薬物をその有効成分として含有するアレルギー性疾患治療剤が提供される。本発明のアレルギー性疾患治療剤は、その有効成分として、前記式(1)で表される1-フェニル-5H-2, 3-ベンゾジアゼピン誘導体を含有するものであるが、これは、上記のごとく、選択的にI g E抗体の産生を抑制することから、本発明のアレルギー性疾患治療剤は、その原因療法的な治療剤の一つとして、種々のアレルギー性疾患に対し、有効な活性を示すと共に、アレルギー性疾患の予防、発症阻止、症状の悪化防止、症状の改善、ならびに治療を含むこれらの処置に有用である。